

(54) PREPARATION OF UROCANIC ACID

(11) Kokai No. 53-15374 (43) 2.13.1978 (19) JP
(21) Appl. No. 51-91165 (22) 7.29.1976
(71) KANEBO K.K. (72) KEIICHI HONDA(2)
(52) JPC: 16E362
(51) Int. Cl. C07D233/64

PURPOSE: To prepare easily urocanic acid, useful as an ultraviolet absorbing agent, in high yield by the Perkin reaction of 4(5)-imidazolealdehyde with a specific amount of acetic acid anhydride.

CONSTITUTION: Urocanic acid is prepared by the reaction of 4(5)-imidazolealdehyde (1 mole) with acetic acid anhydride (5 - 50 moles, pref. 7 - 30 moles) at 100 - 140°C in the presence of an alkali metal acetic acid salt or potassium carbonate. The alkali metal acetic acid salt is e.g. potassium acetate and sodium acetate whose amounts are 0.25 - 5 moles and 0.5 - 10 moles on the basis of per mole of the 4(5)-imidazolealdehyde, respectively. The product is obtained in 58 - 77% yield.

(54) PREPARATION OF UROCANIC ACID

(11) Kokai No. 53-15375 (43) 2.13.1978 (19) JP
(21) Appl. No. 51-91166 (22) 7.29.1976
(71) KANEBO K.K. (72) KEIICHI HONDA(2)
(52) JPC: 16E362
(51) Int. Cl. C07D233/64

PURPOSE: To prepare easily urocanic acid, which exists on the skin surface of man, etc., by the reaction of 4(5)-imidazolealdehyde with a large amount of acetic acid anhydride in the presence of specific catalysts.

CONSTITUTION: Urocanic acid is prepared by the reaction of 4(5)-imidazole (1 mole) with acetic acid anhydride (1.5 - 20 moles, pref. 3 - 10 moles) in the presence of an alkali metal acetic acid salt and tert. amine (5 - 30 moles) at 90 - 145°C. The tert. amine is pyridine, α -picoline, triethylamine, etc. in an amount of from 10 to 20 moles per mole of the 4(5)-imidazolealdehyde. The product is obtained in 60 - 65% yield.

(54) SYNTHESIS OF α -TOCOPHEROL

(11) Kokai No. 53-15381 (43) 2.13.1978 (19) JP
(21) Appl. No. 51-88108 (22) 7.26.1976
(71) EISAI K.K. (72) CHIAKI SEKI(6)
(52) JPC: 16E41
(51) Int. Cl. C07D311/70

PURPOSE: To prepare α -tocopherol in high yield by the condensation of hydroquinones with phytols at a low temperature in the presence of zinc chloride and phosphate as catalysts.

CONSTITUTION: α -Tocopherol is prepared by the condensation of 2, 3, 5-trimethylhydroquinone with phytols in an inert solvent, pref. dichloromethane, in the presence of zinc chloride and phosphate, e.g. phosphoric acid and polyphosphoric acid, as catalysts.

EFFECT: The condensation proceeds quantitatively under mild conditions of 20 - 40°C without heating to refluxing.

⑨日本国特許庁
公開特許公報

⑩特許出願公開
昭53—15381

⑪Int. Cl.
C 07 D 311/70

識別記号

⑫日本分類
16 E 41

庁内整理番号
7169—44

⑬公開 昭和53年(1978)2月13日

発明の数 1
審査請求 未請求

(全 3 頁)

⑭オートコフェロールの合成法

一宮市大字丹羽字井端1226番59号

⑮特 願 昭51—88108

⑯発 明 者 浜村吉三郎

⑰出 願 昭51(1976)7月26日

柏市酒井根332番39号

⑱発 明 者 関千秋

同

貨島静正

小牧市久保一色久保山143番地

東京都板橋区高島平3丁目10番

同 相沢清

同

23号406

岐阜県羽島郡川島町竹早町無番地

同

野中昭磨
江南市後飛保字神明野8番2号

同 古賀義博

⑲出 願 人 エーザイ株式会社

各務原市鷺沼4761番377号

東京都文京区小石川4丁目6番10号

同 小西優介

明 細 書

1. 発明の名称

オートコフェロールの合成法

2. 特許請求の範囲

1. 環融合剤と不活性溶媒の存在下で、2,3,5-トリメチルハイドロキノンとフィトールを重合することよりなるオートコフェロールの合成法において、環融合剤として塩化亜鉛と銅粉、不活性溶媒として低融点炭化水素系溶媒を使用することよりなるオートコフェロールの合成法
2. 不活性溶媒が炭化水素系溶媒である特許請求の範囲1項記載の合成法
3. 炭化水素系溶媒がジクロロメタンである特許請求の範囲2項記載の合成法

3. 発明の詳細な説明

本発明はオートコフェロールの新規な合成法に関するものである。さらに詳しくは、環融合剤と

不活性溶媒の存在下で、2,3,5-トリメチルハイドロキノンとフィトールを重合することよりなるオートコフェロールの合成法において、環融合剤として塩化亜鉛と銅粉、不活性溶媒として低融点炭化水素系溶媒を使用することよりなるオートコフェロールの合成法に関するものである。

公知の方法において使用される低融点炭化水素系溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、エチレンジクロライド等を用いることができる。特にジクロロメタンは目的物の収率および収量に優れ、好ましい結果を与える。

本発明の方法における環融合剤としては、塩化亜鉛と銅粉を用いるが、銅粉としては銅、ポリリン銅等を用いることができ、塩化亜鉛の当量比に対する割合は、塩化亜鉛1モルに対し銅0.01〜0.5モルが好ましい。

本発明において使用されるフィトールとしては、フィトール、インフィトールおよびそれらの

糖酸化合物を得ることができる。

本発明においては、反応は強温で進行し、加熱設備の操作は不要である。また反応に際して、反応系に酢酸、プロピオン酸等の有機酸および炭素酸を添加して、反応の円滑化および目的物の収率、純度の向上を図ることができる。

従来、オートコフェロールの製造法として、2,3,5-トリメチルヒドロキノンとフィトールおよび/またはイソフィトールを縮合せしめるに際し、酸化剤を縮合剤として使用し、リグロイン、テトラリン、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの脂肪族炭化水素系溶媒中で加熱濃縮する方法が知られている。しかし、これら従来方法では高収率における加熱濃縮と云う苛酷な反応条件が必要であるために、例えばフィタジエンおよびその重合体、脂環とフィトール類の反応物の各種の好ましくない副生成物が生成し、これらは濃縮による精製操作では除去困難であり、そのために高収率で高純度のオートコフェロールを得ることができない。従って、これらの欠点を除去するために、単

特開 昭53-15381(2)

に反応を比較的低温で行うことが考えられるが、低温では反応の進行性が低く、オートコフェロールの収率は著しく低下する。

本発明者等は従来のオートコフェロール製造法の上記した欠点を除去して、高純度のオートコフェロールを高収率で得るための研究を行い、各種種類の原料を好ましくない不純物が副生しない原料方法の探索のため、種々の縮合方法を検討した結果、蒸餾後のオートコフェロールを高収率で製造する本発明の方法を見出した。

本発明の方法の利点は、縮合反応を行うに際して、高収率における加熱濃縮を行う必要もなく、20〜40℃の穏和な温度条件下で反応がほぼ定量的に進行する。

その結果、従来法のような苛酷な反応条件による副生成物の生成も減少であり、しかも収率95%以上と云う高収率で粗オートコフェロールを得ることができた。この粗オートコフェロールを高圧に従って分子蒸留した場合、純度98%以上（ナショナル・ホームユラリー（National

Formulary）第14巻第758〜762頁記載のガスクロマト法によるビタミンE分析法に従って測定した。）の精製オートコフェロールを90%以上の収率で得られると云う好結果が得られた。また従来法と比べて副生成物の発生が少いこと、ガスクロマトグラフ上あるいは薄層クロマトグラフ上でも検出された。

以上より本発明は、従来法に比してより高純度のオートコフェロールを、より高収率で提供することをその目的とするものである。

次に実施例により本発明を説明する。なお、目的物オートコフェロールの純度は前記したナショナル・ホームユラリー第14版記載のガスクロマト法に従って測定した。

実施例-1

2,3,5-トリメチルヒドロキノン125g、酸化亜鉛112g、炭酸水素ナトリウム5g、ジクロロメタン350mlおよび銅線30gを混合攪拌下、25〜30℃でイソフィトール245g（純度98.1%）

を3時間蒸して脱水、さらに同温度で1時間濃縮を行った。反応終了後水50mlを加え、酸化亜鉛を除去、減圧でジクロロメタンを留去し、得られた油状物（粗オートコフェロール）をトルエン300ml、メチルエチルケトン100mlで希釈し、水洗、アルカリ洗、水洗後アセチル化を行い、水洗後、蒸留し、淡黄色油状のオートコフェリールアセテート382.1gを得た。純度96.0%、収率95.7

本油を分子蒸留に附し、無色油状物質（粗オートコフェリールアセテート）357.9g（純度98.7%）を得た。

実施例-2

2,3,5-トリメチルヒドロキノン125g、酸化亜鉛112g、炭酸水素ナトリウム5g、ジクロロメタン450ml、ポリ銅線（P.P.A.）10g、酢酸20gおよびイソフィトール245g（純度98.1%）を実施例-1に従って反応処理し、無色油状物の粗オートコフェロール348.8gを得た。純度